

基于 FAERS 数据库的丁苯那嗪与氘丁苯那嗪安全性对比研究

尹航, 侯梦雨, 张美娟, 李江硕, 吴竞轩, 吴小芳, 董瑞华*

首都医科大学附属北京友谊医院 研究型病房, 北京 100050

摘要: 目的 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 公共数据开放项目 (openFDA) 中丁苯那嗪和氘丁苯那嗪不良事件的数据, 分析 2 个药物的安全性, 为临床用药提供参考。方法 收集 2017 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中丁苯那嗪与氘丁苯那嗪相关的不良事件报告, 提取报告数排名前 50 位不良事件报告, 采用报告比值比法 (ROR) 挖掘不良反应风险信号。结果 共得到丁苯那嗪相关的不良事件报告 1 468 例, 氘丁苯那嗪相关的不良事件报告 3 097 例, 对报告数排名前 50 位不良事件进行药物不良反应风险信号分析, 分别检测出丁苯那嗪 39 个不良反应风险信号, 氘丁苯那嗪 35 个不良反应信号。按照不良事件报告数进行排名, 丁苯那嗪前 5 位的不良事件依次为超说明书使用、死亡、药物无效、抑郁、治疗不服从; 氘丁苯那嗪前 5 位的不良事件依次为药物无效、运动障碍、抑郁、嗜睡、失眠。结论 氘丁苯那嗪通过结构改造, 优化了药动学参数, 减少了给药剂量和频次, 从而明显提高了患者的用药依从性, 检测到的不良反应风险信号与原型药物相比有所减少, 但需注意其自杀风险, 提示临床予以进一步的安全性评价。

关键词: 氘代药物; 丁苯那嗪; 氘丁苯那嗪; 药物不良反应; 真实世界数据; 自杀

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0702-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.038

Safety of tetrabenazine and deutetrabenazine deuterium based on FAERS database

YIN Hang, HOU Meng-yu, ZHANG Mei-juan, LI Jiang-shuo, WU Jing-xuan, WU Xiao-fang, DONG Rui-hua

Department of Research Ward, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To analyze the safety of tetrabenazine and deutetrabenazine based on openFDA to provide a reference for clinical use. **Methods** To collect the adverse event reports related to tetrabenazine and deutetrabenazine in the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) from January 1, 2017 to December 31, 2022, extract the top 50 adverse event reports, and the report odds ratio (ROR) was utilized for signal detection. **Results** A total of 1 468 cases of tetrabenazine-related adverse events and 3 097 cases of deutetrabenazine-related adverse events were reported to FAERS, and the top 50 adverse events were analyzed for adverse drug reaction risk signals, 39 adverse event risk signals were detected for tetrabenazine and 35 adverse event signals for deutetrabenazine, respectively. Top 5 adverse event reports for tetrabenazine were off label use, death, drug ineffective, depression, and treatment noncompliance. Top 5 adverse event reports for deutetrabenazine were drug ineffective, dyskinesia, depression, somnolence, and insomnia. **Conclusion** Deutetrabenazine significantly improved medication compliance by modifying and optimizing pharmacokinetic parameters to reduce the dose and frequency of administration, and the adverse reaction risk signals detected was reduced compared with tetrabenazine, but attention needs to be paid to its suicide risk, prompting further clinical safety evaluation.

Key words: deuterated drugs; tetrabenazine; deutetrabenazine; adverse drug reactions; real-world data; commit suicide

氘代药物是将原型药物分子结构中特定位置的 1 个或多个氢原子替换为氘原子的一类药物, 通常会选择碳-氢键替换为碳-氘键来进行改造^[1]。由于氘的原子质量大于氢, 且新形成的化学键断裂所

需能量与原来有所不同, 会使药物在体内的代谢速度、代谢位置或代谢途径发生变化^[2-3]。氘代药物的这种特性, 可改善原型药物的药动学行为、降低了代谢速度延长半衰期、增加活性代谢产物暴露量、

收稿日期: 2022-12-26

基金项目: 中国毒理学会临床毒理专项 (CST2020CT301); 北京市研究型病房建设示范单位项目 (BCRW202010)

作者简介: 尹航, 男, 药师, 研究方向为临床药理学。E-mail: hang_yin_rw@163.com

*通信作者: 董瑞华, 男, 研究员, 研究方向为临床药理学。E-mail: ruihua_dong_rw@163.com

降低毒性代谢产物、减少首过效应提高生物利用度、改变药物分子手性或增加分子稳定性、减少药物相互作用等,从而达到临床上增强药物活性和选择性,降低给药剂量,降低给药频次,增强药物安全性,增加新适应证等目的^[4-6]。氘作为氢的稳定同位素,本身无放射性且毒性很低,氘原子的引入并不会直接产生新的安全性问题,同时可以保留原型药物的药理活性^[7]。

近年来,氘代药物研究已经成了新药研发的热点领域,由于其无需从头筛选化合物,通过对已知代谢不稳定或药动学参数不佳的药物进行改造,改变原有缺点获得更佳的药物,投入较小却能极大的规避新药研发失败风险,获得了众多药企的青睐纷纷布局氘代药物开发。2017 年 4 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了氘丁苯那嗪上市,是全世界首个获批上市的氘代药物^[8],2020 年获准其在我国上市;其原型药物丁苯那嗪早在 2008 年就获得 FDA 批准用于亨廷顿病相关舞蹈症的治疗^[9]。丁苯那嗪疗效确切,但药动学参数欠佳,活性代谢产物代谢迅速,峰浓度高且波动较大,需频繁给药才能达到稳定疗效^[10]。通过将丁苯那嗪 9 号和 10 号位的 2 个甲氧基替换为 2 个三氘代甲氧基获得氘丁苯那嗪(图 1)。药动学参数较改造前得到明显的优化,降低给药剂量和频次就能达到良好的效果^[11]。氘丁苯那嗪作为世界首个获批氘代药物,对这种改造形式的创新药物上市后的安全性进行全面分析具有重要意义。OpenFDA 是美国食品药品监督管理局公共数据开放项目,免费开放了药物不良事件报告系统(FAERS)的公共数据^[12]。本研究主要通过 OpenFDA 项目,挖掘丁苯那嗪和氘丁苯那嗪的真实世界数据,对比两者安全性差异。

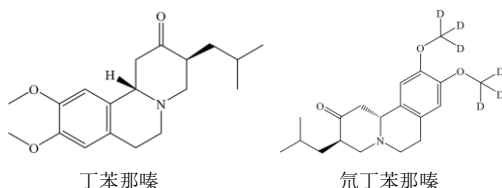


图 1 丁苯那嗪和氘丁苯那嗪化学结构式比较

Fig. 1 Structural formulas of tetrabenazine and deutetabenazine

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用 OpenFDA 项目中的 FAERS 数据库,分别收集丁苯那嗪与氘丁苯那嗪的不良事件信息。使用 OpenFDA 端口,以通用名“tetrabenazine”

和“deutetabenazine”分别为关键词,考虑到氘丁苯那嗪的上市时间,获取 2017 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日的数据。由于药物本身可能导致与其适应证一致或难以分辨的不良事件,本研究并没有对适应证相关的不良事件进行剔除。不良事件的描述使用《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, edDRA)的药物不良反应事件术语集的首选术语(preferred terms, PT),不良事件分类的描述使用系统器官分类(system organ class, SOC)^[13]。

1.2 方法

目前国内外常用比值比失衡法进行药物风险信号的检测,该方法是此类研究的经典方法^[14]。本研究使用 OpenFDA 直接计算给出的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)进行丁苯那嗪和氘丁苯那嗪的不良事件风险信号检测。ROR 的值越大表明药物与该不良事件的关联性就越强^[15]。不良反应风险信号的检测阈值:(1)ROR 的 95%CI 下限>1。(2)不良事件报告数目>3。满足上述条件提示药物与不良事件之间可能相关,视为阳性信号^[16]。

2 结果

2.1 不良事件报告年度分布

FAERS 数据库获取的 2017 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日的不良事件报告总数共有 7 422 684 例,筛选出以丁苯那嗪为主要怀疑对象的不良事件报告 1 468 例,以氘丁苯那嗪为主要怀疑对象的不良事件报告 3 097 例。

由图 2 所示,在不良事件报告的年度分布中,丁苯那嗪在 2017 年报告了 699 例不良事件,在 2018 年突然下降到 201 例,并在之后的年份呈现了持续下降的趋势。而氘丁苯那嗪在上市的第一年,便报

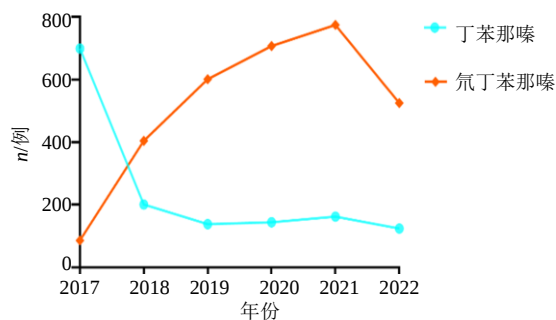


图 2 年度不良事件报告数目变化趋势

Fig. 2 Trend of annual adverse event reports of tetrabenazine and deutetabenazine

告了 86 例不良事件, 随后报告数量快速增加, 在 2022 年有所下降。

2.2 不良反应风险信号检测结果

对报告数目进行降序排列, 筛选排名前 10 位的不良事件见表 1。本研究分析结果显示, 丁苯那嗪不良事件报告数前 10 位的不良事件首选术语分别为超说明书使用、死亡、药物无效、抑郁、治疗不服从、嗜睡、焦虑、住院治疗、迟发性运动障碍、

处方药过量, 涉及的系统器官分类包括各类神经系统疾病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作。氘丁苯那嗪不良事件报告数前 10 位的不良事件首选术语分别为药物无效、运动障碍、抑郁、嗜睡、疲劳、失眠、震颤、自杀想法、跌倒、超说明书使用, 涉及的系统器官分类与丁苯那嗪相比减少了各种手术及医疗操作。

表 1 FAERS 中报告数前 10 位的 2 个药物相关不良事件的首选术语

Table 1 Preferred terms of top 10 adverse events related to tetrabenazine and deutetrabenazine

排序	丁苯那嗪			氘丁苯那嗪		
	不良事件	报告数 占比/%	器官系统分类	不良事件	报告数 占比/%	器官系统分类
1	超说明书使用	364 24.80	各类损伤、中毒及操作并发症	药物无效	400 12.92	全身性疾病及给药部位各种反应
2	死亡	197 13.42	全身性疾病及给药部位各种反应	运动障碍	207 6.68	各类神经系统疾病
3	药物无效	168 11.44	全身性疾病及给药部位各种反应	抑郁**	194 6.26	精神病类
4	抑郁**	107 7.28	精神病类	嗜睡**	145 4.68	各类神经系统疾病
5	治疗不服从	86 5.86	全身性疾病及给药部位各种反应	失眠*	135 4.36	精神病类
6	嗜睡**	86 5.86	各类神经系统疾病	震颤*	134 4.33	各类神经系统疾病
7	迟发性运动障碍	72 4.90	精神病类	疲劳*	130 4.20	各类神经系统疾病
8	住院治疗	70 4.77	各种手术及医疗操作	自杀想法**	122 3.94	全身性疾病及给药部位各种反应
9	焦虑*	69 4.70	精神病类	跌倒*	119 3.84	各类损伤、中毒及操作并发症
10	处方用药过量	62 4.22	各类损伤、中毒及操作并发症	死亡	113 3.65	全身性疾病及给药部位各种反应

*和**分别表示说明书中收录的不良事件和严重不良事件

* and ** indicates that adverse events and serious adverse events are listed in package insert

对报告数目排在前 50 的不良事件进行药物不良反应风险信号分析, 丁苯那嗪检测出 39 个不良反应风险信号, 按不良反应风险信号强度降序排列见表 2, 其中 18 个为说明书中已收录的不良事件, 涉及 6 个系统器官分类。氘丁苯那嗪检测出了 35 个不良反应风险信号, 按不良反应风险信号强度降序排列见表 3, 其中 16 个为说明书中已收录的不良事件, 涉及 8 个系统器官分类, 包含丁苯那嗪涉及的全部 6 个系统器官分类, 额外增加各类检查及社会环境 2 个系统器官分类。按照 2 个药物系统器官检测出的风险信号数量绘制雷达图, 见图 3, 可以直观的对比 2 个药在不同系统器官的安全风险, 如图所示, 氘丁苯那嗪所围成的图形较丁苯那嗪左移且围合面积较小, 其在全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类、各类损伤中毒及操作并发症、各类

手术及医疗操作等系统器官氘代丁苯那嗪检测到的不良反应信号有所减少, 但在各类神经系统疾病、胃肠系统疾病、各类检查及社会环境等系统器官氘代丁苯那嗪检测到的不良反应信号轻微增加。

3 讨论

分析 2017—2022 年 2 个药物不良事件报告数量的趋势, 发现丁苯那嗪在 2018 年不良事件报告数量陡然下降, 而氘丁苯那嗪在上市后的第 2 年, 报告数量相比上市当年便大幅增加, 这与丁苯那嗪的市场占有率被不断压缩有关, 2017 年氘代丁苯那嗪上市后销售额持续增长, 2019 年已显著压缩丁苯那嗪的市场份额, 占据了超过 70% 的市场份额, 成为亨廷顿舞蹈症的主流用药, 且氘丁苯那嗪上市时间较短, 其安全性获得了更多关注, 2022 年报告数量下降可能是由于年末部分数据未及时更新导致。

表 2 FAERS 中报告数前 50 位的丁苯那嗪相关不良反应风险信号强度分析筛选结果

Table 2 Screening results of signal intensity analysis for top 50 reported adverse events related to tetrabenazine in FAERS

不良事件	系统器官分类	报告数	ROR (95% CI)
迟发性运动障碍	各类神经系统疾病	72	95.21 (74.98~120.91)
帕金森综合征**	各类神经系统疾病	46	88.25 (66.59~116.97)
抽动	精神病类	19	73.11 (46.33~115.37)
肌张力障碍	各类神经系统疾病	40	52.41 (38.21~71.87)
处方用药过量	各类损伤、中毒及操作并发症	62	47.49 (36.76~61.35)
紧张症	精神病类	15	41.79 (25.08~69.64)
给药错误	各类损伤、中毒及操作并发症	34	40.43 (28.74~56.88)
神经抑制剂恶性综合征**	全身性疾病及给药部位各种反应	21	29.66 (19.25~45.69)
治疗不服从	全身性疾病及给药部位各种反应	86	25.86 (20.76~32.21)
锥体外系疾病*	各类神经系统疾病	15	23.28 (13.98~38.77)
临终关怀	各种手术及医疗操作	18	22.61 (14.18~36.03)
运动障碍	各类神经系统疾病	46	20.13 (15.00~27.02)
运动失调	各类神经系统疾病	28	16.84 (11.57~24.50)
镇静**	各类神经系统疾病	18	11.60 (7.19~18.73)
躁动**	精神病类	22	10.63 (6.97~16.21)
对非适应症用药无效	全身性疾病及给药部位各种反应	34	10.40 (7.70~14.04)
心境抑郁	精神病类	25	9.22 (6.49~13.09)
抑郁**	精神病类	107	8.33 (6.84~10.14)
睡眠过度	各类神经系统疾病	15	7.75 (4.66~12.89)
言语障碍	各类神经系统疾病	22	7.20 (4.77~10.88)
嗜睡**	各类神经系统疾病	86	6.91 (5.55~8.09)
超说明书使用	各类损伤、中毒及操作并发症	364	6.56 (5.82~7.39)
住院治疗	各种手术及医疗操作	70	6.47 (5.07~8.26)
易激惹*	精神病类	20	5.96 (3.83~9.28)
自杀想法**	精神病类	30	5.73 (3.99~8.23)
攻击*	精神病类	15	5.71 (3.43~9.50)
药物漏用	各类损伤、中毒及操作并发症	60	5.08 (3.92~6.59)
吞咽困难*	胃肠系统疾病	25	4.36 (2.93~6.47)
不良事件*	全身性疾病及给药部位各种反应	25	4.11 (2.77~6.11)
焦虑*	精神病类	69	4.00 (3.14~5.10)
震颤*	各类神经系统疾病	38	3.80 (2.75~5.25)
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	197	3.56 (3.06~4.13)
药物相互作用*	全身性疾病及给药部位各种反应	32	2.97 (2.09~4.21)
治疗终止	各种手术及医疗操作	19	2.95 (1.78~4.92)
跌倒*	各类损伤、中毒及操作并发症	52	2.40 (1.82~3.16)
产品用于未经批准的适应症	各类损伤、中毒及操作并发症	53	2.17 (1.64~2.88)
病情恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	47	2.08 (1.55~2.78)
失眠*	各类神经系统疾病	34	2.08 (1.48~2.93)
药物无效*	全身性疾病及给药部位各种反应	168	1.70 (1.45~2.00)

*和**分别表示说明书中收录的不良事件和严重不良事件

* and ** indicates that adverse events and serious adverse events are listed in package insert

表 3 FAERS 中报告数前 50 位的氘丁苯那嗪相关不良反应风险信号强度分析筛选结果

Table 3 Screening results of signal intensity analysis for top 50 reported adverse events related to deutetrabenazine in FAERS

不良事件	系统器官分类	报告数	ROR (95% CI)
运动障碍	各类神经系统疾病	207	43.68 (37.89~50.35)
迟发性运动障碍	各类神经系统疾病	73	43.56 (34.47~55.05)
流涎	各类神经系统疾病	33	33.38 (23.63~47.15)
帕金森综合征**	各类神经系统疾病	46	31.58 (23.16~43.06)
静坐不能**	各类神经系统疾病	37	20.66 (14.92~28.60)
躁动**	精神病类	63	13.10 (10.20~16.82)
震颤*	各类神经系统疾病	134	11.65 (9.61~14.12)
自杀想法**	精神病类	122	11.19 (9.33~13.42)
哭	全身性疾病及给药部位各种反应	36	8.80 (6.34~12.24)
运动失调	各类神经系统疾病	32	8.08 (5.70~11.46)
言语障碍	各类神经系统疾病	55	8.05 (6.16~10.51)
攻击	精神病类	40	7.25 (5.31~9.91)
抑郁**	精神病类	194	7.02 (6.07~8.12)
激越**	精神病类	55	6.19 (4.74~8.09)
嗜睡**	各类神经系统疾病	145	5.32 (4.50~6.28)
平衡疾病	全身性疾病及给药部位各种反应	60	4.97 (3.85~6.42)
口干*	胃肠系统疾病	45	4.31 (3.21~5.79)
吞咽困难	胃肠系统疾病	50	4.04 (3.81~5.35)
治疗终止	各种手术及医疗操作	43	3.94 (2.92~5.32)
失眠*	各类神经系统疾病	135	3.93 (3.31~4.68)
不良事件*	全身性疾病及给药部位各种反应	44	3.33 (2.48~4.49)
日常活动自理能力丧失	社会环境	33	3.12 (2.21~4.39)
步态障碍*	全身性疾病及给药部位各种反应	81	2.98 (2.40~3.73)
治疗产品效果不全	全身性疾病及给药部位各种反应	47	2.93 (2.20~3.91)
感觉不正常	全身性疾病及给药部位各种反应	100	2.89 (2.37~3.53)
意识模糊状态	各类神经系统疾病	64	2.89 (2.25~3.70)
跌倒*	各类损伤、中毒及操作并发症	119	2.58 (2.15~3.10)
焦虑*	精神病类	93	2.35 (1.91~2.88)
药物无效*	全身性疾病及给药部位各种反应	400	1.92 (1.72~2.13)
住院治疗	各种手术及医疗操作	49	1.91 (1.45~2.55)
产品用于未经批准的适应症	各类损伤、中毒及操作并发症	89	1.63 (1.32~2.02)
记忆受损	各类神经系统疾病	38	1.78 (1.29~2.45)
体重增加	各类检查	50	1.56 (1.18~2.08)
头晕*	各类神经系统疾病	103	1.52 (1.25~1.85)
给用了不正确的剂量	各类损伤、中毒及操作并发症	35	1.44 (1.03~2.01)

*和**分别表示说明书中收录的不良事件和严重不良事件

* and ** indicates that adverse events and serious adverse events are listed in package insert

2 个药物总的不良反应发生的情况类似,在各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应,精神病类、各类损伤、中毒及操作并发症等均出现了较多的不良反应。此外,在 2 种药品说明书

中提示的严重不良反应,包括抑郁及自杀想法、QTc 延长、神经抑制剂恶性综合征、静坐不能、激越和躁动、帕金森综合征、镇静与嗜睡、高催乳素血症及与含黑色素组织的结合等,在本次研究中也多有



图 3 不良反应风险信号各系统器官分布雷达图

Fig. 3 Number of adverse drug signals by system organs in radar chart

发现,但没有明显的 QTc 延长、高催乳素血症及与含黑色素组织的结合等不良事件报告。这可能是由于说明书会将来源于临床前动物试验,注册临床试验中的详尽化验检查甚至是同类药物中所发现但该药并没有明确记录或在上市前并未发生严重的有临床意义的不良事件,但考虑到如发生会造成严重后果所以依然在说明书中进行了提示。

通过本研究,发现氘丁苯那嗪在安全性上相对于丁苯那嗪具有如下优势。(1) 明显改善用药依从性: 氘丁苯那嗪关于用药依从性的不良反应要明显少于丁苯那嗪。丁苯那嗪不良事件报告数靠前的不良事件中,出现了 3 个用药不依从事件,而氘丁苯那嗪无类似不良事件出现,结合 2 个药物的用法用量进行分析,丁苯那嗪的起始剂量和最高剂量均高于氘丁苯那嗪,且用药频次多,剂量调整复杂^[17]。更加繁琐的用法用量导致了丁苯那嗪出现了更多的用药依从性问题,而氘丁苯那嗪降低了给药剂量及频次,用药依从性问题得到了明显的改善^[18]。(2) 未报告神经抑制剂恶性综合征: 神经抑制剂恶性综合征是一种潜在的致命性综合症状,临床表现包括高热、肌肉强直、精神状态改变和自主神经不稳定(脉搏或血压不规则、心动过速、出汗和心律失常)^[19]。在氘丁苯那嗪的说明书中,虽然提示了神经抑制剂恶性综合征,但主要是因为接受丁苯那嗪治疗的患者中观察到了神经抑制剂恶性综合征,在上市前临床试验中,氘丁苯那嗪本身并没有发现明确的

神经抑制剂恶性综合征,在本次真实世界数据中也没有明显的该事件报告。(3) 在市场占有率更大的情况下,检测到更少的不良反应信号: 虽然 2 个药物的不良事件来自于自发报告无法准确估计用药人数,不能直接对比不良反应的发生率,但氘丁苯那嗪相对于丁苯那嗪来说,市场占有率更高,报告了更多的不良事件,但是对报告数目排在前 50 的不良事件进行分析,氘丁苯那嗪检测出了更少的不良反应风险信号,且总体的 ROR 值相对要更低,提示氘丁苯那嗪的安全性可能要整体优于丁苯那嗪。

然而,氘丁苯那嗪导致的自杀风险需要引起更多关注。从双方说明书中收录的信息来看,1 项为期 12 周接受氘丁苯那嗪的双盲安慰剂对照试验中,治疗组患者中有 2% 报告有自杀想法,无自杀未遂和已完成自杀的报告;而在所有接受丁苯那嗪的亨廷顿舞蹈病患者($n=187$)中,1 名患者自杀,1 名患者自杀未遂,6 名患者有自杀想法。2 个药物说明书中所引用的临床试验数据直接对比看起来氘丁苯那嗪的自杀风险要小,但是根据真实世界数据研究发现,氘丁苯那嗪的自杀想法发生比例及 ROR 95% CI 都要更高,值得进一步深入研究。

综上所述,将丁苯那嗪进行氘代改造后,可显著改善用药依从性,未报告神经抑制剂恶性综合征,且整体安全性可能有所提高,但需警惕其自杀风险。通过本研究证实了氘代优化可以提高药物安全性,这对于因不良反应严重而被放弃开发,或临床上副作用大患者耐受性差的药物来说,是一种很好的安全性优化方法,相信未来会有更多的企业通过氘代改造这一创新方式上市更多的药物。不过由于 FAERS 数据库中所记录的不良事件数据由公众自发上报,且没有对其与药物之间的关联明确进行判定,这一结论可能存在偏倚^[20],需要更多大样本量的头对头临床试验来验证氘代药物对原型药物的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Belleau B, Burba J, Pindell M, et al. Effect of deuterium substitution in sympathomimetic amines on adrenergic responses [J]. *Science*, 1961, 133(3446): 102-104.
- [2] Pirali T, Serafini M, Cargnini S, et al. Applications of deuterium in medicinal chemistry [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(11): 5276-5297.
- [3] Gant T G. Using deuterium in drug discovery: Leaving the

- label in the drug [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(9): 3595-3611.
- [4] Russak E M, Bednarczyk E M. Impact of deuterium substitution on the pharmacokinetics of pharmaceuticals [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(2): 211-216.
- [5] Kaur S, Gupta M. Deuteration as a tool for optimization of metabolic stability and toxicity of drugs [J]. *Glob J Pharm Sci*, 2017, 1: 555566
- [6] Sharma R, Strelevitz T J, Gao H, et al. Deuterium isotope effects on drug pharmacokinetics. I. System-dependent effects of specific deuteration with aldehyde oxidase cleared drugs [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(3): 625-634.
- [7] Blake M I, Crespi H L, Katz J J. Studies with deuterated drugs [J]. *J Pharm Sci*, 1975, 64(3): 367-391.
- [8] Bashir H, Jankovic J. Deutetrabenazine for the treatment of Huntington's chorea [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(8): 625-631.
- [9] Dean M, Sung V W. Review of deutetrabenazine: A novel treatment for chorea associated with Huntington's disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 313-319.
- [10] Schneider F, Bradbury M, Baillie T A, et al. Pharmacokinetic and metabolic profile of deutetrabenazine (TEV-50717) compared with tetrabenazine in healthy volunteers [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(4): 707-717.
- [11] Huntington Study Group, Frank S, Testa C M, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 40-50.
- [12] Kass-Hout T A, Xu Z, Mohebbi M, et al. OpenFDA: An innovative platform providing access to a wealth of FDA's publicly available data [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(3): 596-600.
- [13] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 194-200.
- [14] 潘晨, 田月, 郭明星, 等. 基于 FAERS 数据库分析钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂肾毒性特点 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(9): 782-787.
- [15] 傅征然, 朱彦, 王晓玲, 等. 基于 openFDA 的诺西那生不良反应真实世界研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(16): 1665-1669.
- [16] 娄安琦, 甄健存. 基于美国 FAERS 的奥希替尼致心脏毒性的风险分析 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(9): 788-792.
- [17] 闫方, 王玉珠, 李健, 等. 氘代药物新药临床药理学研究的一般考虑 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 897-901.
- [18] Claassen D O, Ayyagari R, Garcia-Horton V, et al. Real-world adherence to tetrabenazine or deutetrabenazine among patients with Huntington's disease: A retrospective database analysis [J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(1): 435-448.
- [19] Guinart D, Misawa F, Rubio J M, et al. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2021, 144(4): 329-341.
- [20] 陈依雨, 方楚璇, 刘滔滔, 等. 基于 openFDA 的西罗莫司和依维莫司不良反应信号挖掘与分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(6): 381-387.

[责任编辑 高源]